

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Boris KATCHAROFF

Né le 3 Septembre 1903, à Tauris (Iran).

LA FIÈVRE RÉCURRENTÉ
A SPIROCHÆTA PERSICA
EN IRAN

Prophylaxie et Traitement

Président : M. E. BRUMPT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Boris KATCHAROFF

Né le 3 Septembre 1903, à Tauris (Iran).

LA FIÈVRE RÉCURRENTÉ
A SPIROCHÆTA PERSICA
EN IRAN

Prophylaxie et Traitement

Président : M. E. BRUMPT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1 9 4 0



LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAITRE.
	Pierre Duval.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ..		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) .		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

Pieux hommage.

A MON PERE

En témoignage de mon profond amour filial.

A MES SŒURS

A MES FRERES

A MON ONCLE
ARAM KATCHARIAN

A qui je dois tant pour les sacrifices consentis, avec toute ma reconnaissance.

A MA CHÈRE FEMME

*Dont l'affection fut toujours
pour moi un grand réconfort.*

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BELLES-SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.-E BRUMPT

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

*Hommage de notre respec-
tueuse et très vive reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANGERON

Maître de recherches de l'Institut de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a suggéré l'idée de ce
travail. En témoignage d'affec-
tueuse reconnaissance pour tout
ce qu'il a bien voulu faire pour
nous.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Hommage respectueux et re-
connaissant.*



AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, faites loin de notre pays natal, c'est un sentiment intense de reconnaissance qui se dégage et se concentre au plus profond de soi à l'égard de ceux qui nous ont aidés, dirigés ou conseillés au cours des années maintenant accomplies.

Nous considérons comme un devoir particulièrement agréable d'apporter ici l'hommage de notre gratitude à tous nos Maîtres qui, par leur accueil bienveillant et leurs lumières nous ont guidé dans nos études et nous ont appris à aimer la Médecine.

C'est surtout en préparant notre Diplôme à l'Institut de Parasitologie que nous avons reconnu dans l'intimité du travail, toute la bonté des Maîtres qui nous enseignaient.

Notre reconnaissance est très grande à l'égard de Monsieur le Professeur BRUMPT qui a bien voulu nous guider dans le choix du sujet de notre thèse, thèse qui ne pouvait que traiter de notre pays natal. Nous avons emprunté à ses leçons de l'Institut de Parasitologie de nombreux documents sur les caractères cliniques de la fièvre récurrente en Iran, sur le *Spirochaeta persica* qui la

détermine et sur la biologie de l'*Ornithodoros tholozani*. C'est dire combien nous lui devons et lui adressons l'expression de notre profonde gratitude.

Nous tenons à remercier ici Monsieur le Docteur LANGERON, Chef du Laboratoire de Parasitologie qui nous a toujours aidé de ses conseils expérimentés et nous a permis d'avoir les photos de ce travail. Nous lui devons une large part de notre instruction en parasitologie.

Nous remercions tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris, pour leur enseignement qui nous a permis d'atteindre notre but.

Il nous est impossible d'exprimer combien nous sommes redevables de tout notre savoir médical et de nos connaissances générales à la France que nous avons appris à connaître et à aimer profondément.

Une ultime reconnaissance ira vers notre Président de Thèse, et les membres du Jury; nous avons voulu leur présenter un exposé clair, minutieux et concis, nous souhaitons n'avoir pas failli à notre tâche.

La Fièvre Récurrente à *Spirochaeta Persica* en Iran

INTRODUCTION

L'Iran ou ancienne Perse à peine ouvert à l'influence européenne offrait déjà un intérêt croissant à tous les chercheurs scientifiques. En effet ce pays possède un sous-sol admirable qui sollicite l'attention des minérologistes et des géologues et en outre une flore et une faune d'une richesse vraiment déconcertante.

La géographie de l'Iran détermine une situation démographique, économique, et politique particulière. Sa position à mi-chemin entre l'Inde et la Méditerranée, entre les deux vallées heureuses : Mésopotamie et Indus, en a fait un lieu de passage pour tous les conquérants. Lorsque la route maritime des Indes a été découverte l'Iran est devenu une zone stratégique. Malgré toutes les invasions l'Iran a pu conserver son indépendance et surtout son individualité propre, et ce qu'elle possède en communauté avec les autres pays a très souvent acquis du fait d'une longue évolution des caractères différen-

tiels dont l'étude systématique et combien intéressante n'a encore été que commencée. Bien des groupements scientifiques y travaillent : nous parlerons en particulier de l'Institut Pasteur, des Laboratoires consacrés à l'étude des maladies endémiques qui contribuent aussi dans une large mesure à l'étude de toutes les particularités médicales de l'Iran. Il est curieux de remarquer d'ailleurs que bien souvent, les maladies qui sévissent en Iran sont des maladies importées et non pas locales.

Chaque invasion — et ces invasions ont été nombreuses comme le montre l'étude ethnographique de l'Iran — a, en quelques sortes, amené ses maladies.

En dernier lieu, l'ouverture intégrale du pays au commerce mondial y introduisit bien des maladies des pays voisins comme la peste venue des Indes et le choléra venu de Mésopotamie; mais la plupart ont acquis en Iran des caractères nouveaux ou du moins assez différenciés.

Dans cette catégorie de maladies rentre la fièvre récurrente iranienne, apparentée à la fièvre récurrente africaine, russe, turkestane, usbekistane, etc... tant par ses caractères que par son origine probable dont nous voulons dans cet exposé succinct dégager les points essentiels.

Nous voulons rendre hommage à Monsieur Brumpt, Delpy et Raphyi qui ont étudié avec un esprit sagace la fièvre récurrente iranienne et le *spirochaeta persica*. Nous avons emprunté à leurs observations de précieux documents.

Les fièvres recurrentes caractérisées par l'alternance d'accès fébriles et de périodes apyrétiques reconnaissent pour agent pathogène un Spirochète normalement transmis à l'homme par un Arthropode. La nature de cet Arthropode vecteur a servi de base à une première classification comme en témoignent les dénominations des fièvres recurrentes à Poux et fièvres recurrentes à Tiques. Le Pou, dont l'existence est signalée sur toute la surface du globe, devait naturellement avoir une zone d'influence beaucoup plus étendue que celle des Tiques dont les différentes espèces semblent liées à une région assez bien délimitée. Aussi la classification primitive s'est-elle modifiée : la fièvre recurrente à poux est devenue la recurrente mondiale ou cosmopolite; les infections qui reconnaissent les Tiques comme hôte intermédiaire, se sont démembrées et selon l'habitat de l'Ornithodore incriminé on a parlé de fièvre recurrente africaine, asiatique, espagnole, russe, iranienne, du Turkestan, d'Amérique du sud, etc...

En effet, la répartition géographique des Tiques ne s'est pas révélée aussi stricte qu'on l'avait tout d'abord supposé et la coexistence de deux espèces différentes d'après Serjent n'est pas une rareté; aussi est-il plus exact et plus scientifique d'utiliser les termes : fièvre recurrente à *Spirochaeta recurrentis* d'Obermeier, fièvre recurrente à *Spirochaeta dutoni*, fièvre recurrente à *Spirochaeta persica* de Djoun kowski, *vénézualensis*, *normandi*, *Sogdianum*, *hispanicum*, etc...

La fièvre recorrente à *Spirochaeta persica* dont l'agent vecteur en Iran est un Tique du genre *Ornithodoros Tholozani* est d'apparition relativement récente. Cependant, tout médecin exerçant dans ce pays non seulement ne doit plus en ignorer l'existence mais encore doit être suffisamment éclairé pour y acheminer son diagnostic le cas échéant. La fréquence et la facilité des communications entre l'Iran, les Indes, Mésopotamie Turkestan, et Transcaucasie ne semble pourtant pas mettre l'Empire Iranien à la merci d'une épidémie. S'il est vrai que l'*Ornithodoros erraticus* ne fait pas partie de notre faune il n'en reste pas moins qu'en Iran toutes les fièvres recorrentes ne sont pas dues au *Spirochaeta persica* : l'endémicité de la recurrence cosmopolite y a été signalée et là comme partout ailleurs, il a été curieux d'en constater la disparition progressive depuis une vingtaine d'années. De plus Djounkowski a fait connaître l'existence en Iran d'une forme de recorrente dont le *Spirochaeta* s'est montré doué des mêmes propriétés biologiques que le *spirochaeta duttoni* ou africain. En ce qui concerne la fièvre recorrente iranienne, à proprement dit, nous rappellerons par quelles étapes sont passées les épidémiologistes avant d'établir l'existence de cette affection. Nous rechercherons les propriétés morphologiques et biologiques du *Spirochaeta causal*, les caractéristiques de l'*Ornithodore* vecteur et les réservoirs de virus dans la nature. Nous esquisserons ensuite le tableau clinique réalisé par cette *Spirochétose sanguine*, nous étudierons les complications

susceptibles d'en modifier l'évolution et, en terminant, nous envisagerons les mesures prophylactiques et les moyens thérapeutiques susceptibles d'être mis en œuvre pour juguler les progrès d'une épidémie menaçante.

HISTORIQUE

La fièvre récurrente Iranienne décrite pour la première fois par Djounkowski en 1912, venue prendre place en 1935 (Brumpt) dans le chapitre particulièrement important des spirochétoses sanguines. Il est bien vraisemblable que l'existence de cette affection soit antérieure à son identification et pour nous en convaincre il suffit de voir par quelles phases s'est établie la notion des fièvres récurrentes, en général.

Apparue relativement tard dans l'histoire de la pathologie exotique ces maladies ont été longtemps confondues avec le paludisme, la fièvre jaune ou le typhus exanthématique et il faut attendre 1843 pour avoir la première description clinique que nous en donne Craigie et Henderson, lors d'une épidémie écossaise.

La présence d'un Spirochète dans le sang des sujets atteints de récurrente fébrile qu'Obermeier met en évidence dès l'année 1868 à Berlin, fournit alors au médecin un signe pathognomonique pour le diagnostic de l'infection. A partir de cette date, la question revêt toute son ampleur : on ne tarde pas, en effet à découvrir en divers pays l'existence de foyers de fièvre récurrente.

En ce qui concerne l'Iran nous trouvons :

1°) Déjà au commencement du XIX^e siècle DUPRE (1807-1809) puis KOTZEBUE (1817); Fischer de VALDHEIM (1823), parlent des méfaits des « punaises de Miana » ou « Miané », qui sont déterminées plus tard par Laboulbène et Megnin comme des Argas (*A. persicus* *A. tholozani*) et qui occasionnent en Perse, d'après Tholozan, ayant vérifié sur place les affirmations des auteurs précédents « des fièvres intermittentes, des fièvres recurrentes ».

2°) En 1844 un voyageur qui a exploré la Perse (N. M. Lettre d'un Russe en Perse 1844), raconte qu'à Miana et dans ses environs (100 kilomètres de la ville d'Ardebil), il existe une fièvre particulière provoquée par la morsure des « punaises blanches ». Il en résulte une fièvre intense et souvent la mort.

3°) En 1912 — c'est à ce moment que fut donnée la description complète par Djounkowski lors de la campagne russe en Perse. L'auteur a pu observer plusieurs cas de cette maladie pendant son voyage dans la région de Kazvine et Hamadan. D'après cet auteur la maladie rappelle la fièvre recurrente européenne : le début est aigu, les accès durent 2 à 4 jours. Ces accès s'affaiblissent au cours de la maladie. Les conditions particulières dues à la grande guerre n'ont pas permis à l'auteur de mener à bonne fin les recherches expérimentales sur les Tiques et les spirochètes. Cependant il établit un parallèle entre

le spirochète qui produit la fièvre récurrente persane et celui qui produit la fièvre récurrente africaine. Il se base ici sur les recherches de Joch, de Leichmann, de Carter, de Klein et Eekard de Schuberg et Mantelfel, de Muller, de Nicoll, de Blanc et de Conseil.

L'auteur admet que la fièvre récurrente persane ait pu être importé en Perse par des nègres dont les colonies existent encore à présent en Iran et dans certaines localités de la Transcaucasie, ainsi à 4 kilomètres de Batoum se trouve un village nègre Kohaberi, il est bien possible que les nègres ait importé la fièvre récurrente africaine dont le spirochète a trouvé un hôte favorable dans l'*Ornithodorus miana* ou *tholosani* (ou punaise blanche) qui est l'agent vecteur de la maladie. L'*Ornithodorus tholosani* appartient à la même espèce que l'*Ornithodorus moubata* d'Afrique.

Ainsi il conclut qu'à côté de la fièvre récurrente africaine et la fièvre récurrente américaine qui se transmet par l'*argas americanicus* il existe encore la fièvre récurrente persane.

4°) En 1922 Starobynski, dans la *Presse Médicale* (n° 69, 1922), signale qu'il existe une maladie locale répandue en Perse et dont les armées russes ont souffert pendant la dernière guerre contre la Turquie.

5°) En 1937, enfin, Delpy et Raphyi confirment l'existence certaine en Iran de la fièvre récurrente sporadique a *Spirochaeta persica* de Djounkowski, par cinq observations typiques :

Les auteurs signalent la fréquente observation dans la région située à l'Est de Téhéran et en particulier dans les villages voisins de la grande route de Téhéran à Tauris des cas de fièvre persistante et irrégulière généralement considérée comme paludéenne, bien qu'elle résiste au traitement quinique. L'existence de la fièvre récurrente est cependant connue dans cette région depuis fort longtemps, mais la maladie n'a guère été observée que sur des voyageurs étrangers qui la contractaient dans certains gîtes d'étape, dont un des plus célèbres est Mianeh. On en a conclu, à tort que la fièvre à spirochètes était strictement limitée à ces localités, et dans la pratique cette affection n'est jamais diagnostiquée chez des Iraniens. De ce fait ce n'est pas sans surprise que Rafyi trouva des spirochètes dans le sang d'un fiévreux à Hessareck (60 km. environ à l'Est de Téhéran), ou jamais la récurrente n'avait été signalée, (communication 1939 à l'Institut de Parasitologie de Paris.

Sans faire de recherches systématiques Delpy et Rafyi au cours de 1937, en examinant seulement le sang des personnes plus ou moins attachées au laboratoire du Service des Recherches Vétérinaires de L'Empire Iranien à Hessareck, et qui présentaient des accès de fièvres rebelles au traitement quinique, trouvèrent cinq cas parfaitement typiques de spirochètose. Ils acquérèrent donc la conviction que cette maladie était en Iran beaucoup plus répandue qu'on ne le supposait et en aucune façon spéciale aux étrangers.

LE SPIROCHETE

MÉTHODES D'OBSERVATION ET MORPHOLOGIE

C'est dans le sang périphérique des sujets atteints de fièvre récurrente iranienne qu'il convient de rechercher l'agent pathogène : *Spirochaeta persica*.

Le moment opportun pour effectuer cette recherche n'est pas indifférent : le parasite, en effet, n'est pas retrouvé à toutes les périodes de la maladie. Pendant les phases d'apyrexie, on ne l'a jamais observé; par contre au cours des accès et principalement lorsque survient la crise terminale il est habituel de noter sa présence. Mais jamais on ne devra s'attendre à le trouver en grand nombre : le Spirochète est toujours disséminé et rare sur les frottis de sang. L'examen du sang peut se pratiquer à l'état frais ou sur des préparations colorées.

A l'état frais une goutte de sang est déposée entre lame et lamelle pour être examinée à l'ultramicroscope ou même au microscope ordinaire fortement diaphragmé. Après avoir parcouru plusieurs champs, l'observateur est frappé, au premier abord, par la mobilité inattendue de certains globules rouges, dont les mouvements sont d'autant plus vifs que la température de la platine chauff-

fante se rapproche davantage de celle du corps humain. Après quelques instants de recherches minutieuses, au voisinage même de ces hématies mobiles, il ne tarde pas à remarquer la présence de Spirochètes

Leur morphologie n'offre guère de caractère particuliers susceptibles de permettre une différenciation avec Spirochètes des autres fièvres récurrentes, le Spirochète persica étant seulement plus mince et plus long que le spirochète européen et américain de la fièvre récurrente. Ce sont des éléments filiformes, spiralés de 24 microns de longueur, de 0 micron 20 de largeur et de 6 à 8 tours de spirale d'après première observation de Djounkowski).

Leur mobilité est aussi grande que variée et les auteurs qui se sont intéressés à cette question ont décrit :

1°) Des mouvements spiralés par rotation autour de l'axe longitudinal, le parasite paraissant progresser dans le plasma à la façon d'une vrille dans un solide. Ces mouvements sont très rapides et s'exécutent tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre pour faire avancer ou reculer le Spirochète.

2°) Des flexions brusques de tout le corps produisant de subits changements de direction ou réalisant une disposition en anneau plus ou moins régulièrement arrondi. Cet anneau tourne sur lui-même tantôt à droite, tantôt à gauche avec une très grande vitesse puis finit par se rompre, et le Spirochète une fois détendu reprend ses mouvements de vrille.

3°) Des ondulations sinusoïdes sur place, le parasite restant fixé par une extrémité sur une hématie. C'est d'ailleurs dans cette dernière position que le *spirocheta Persica* se rencontre le plus souvent. Ces mouvements ont pour résultat de bousculer les globules rouges du voisinage et de leur communiquer les déplacements qui avaient attiré notre attention au début de l'examen.

Avec les précautions colorées la recherche des parasites est possible soit en étalements minces ordinaires soit en goutte épaisse. Avec la méthode panoptique de Fontana-Tribondeau, avec le violet de gentiane phéniqué, la fuchsine de Ziehl le Giemsa, les Spirochètes apparaissent dans l'intervalle des hématies. Très simplement une goutte de sang additionnée d'un peu d'encre de chine, étalée puis séchée, montre sur un fond noir les parasites qui se détachent en blanc avec un faux air de streptocoques en longues chaînettes.

Mais, par ces procédés il est absolument nécessaire de parcourir un nombre considérable de champs — une centaine parfois — avant d'apercevoir un seul Spirochète. Aussi le plus souvent a-t-on recours au procédé de la goutte épaisse qui consiste à obtenir un étalement assez épais en faisant couler d'un bout à l'autre de la lame une grosse goutte de sang; après fixation on déshémoglobinise par un procédé quelconque (alcool au tiers, eau distillée, formel acétique...), puis on colore par les techniques habituelles (violet de gentiane, fuchsine, bleu de méthylène). Selon que la fixation aura été brutale (cha-

leur alcool absolu) ou délicate (alcool, éther), le Spirochète apparaîtra sous des aspects différents : pelotonné et enroulé sur lui-même dans le premier cas, déployé en belle ligne sinueuse de six à huit tours de spire dans l'autre. Ces modifications sont importantes à constater; les premiers chercheurs avaient cru trouver des caractères morphologiques propres à chaque espèce de Spirochètes mais comme Brumpt l'a fait remarquer : « les différences morphologiques signalées par les auteurs sont dues à l'âge des Spirochètes, à l'espèce animale inoculée et surtout au mode de préparation du frottis, à son épaisseur, à la rapidité de la dessiccation, ainsi qu'aux colorants employés ».

L'évolution des *Spirochaeta persica* chez son hôte intermédiaire est assez mal connue; cependant les travaux de Brumpt Delpyi et de P. Hatt, ont jeté quelque lumière sur cette question. Ces auteurs utilisant la méthode des coupes en série après imprégnation argentique d'Ornithodores infectés ont constaté l'existence des formes métacycliques comparables à celles des autres spirochètes. Ils ont également noté une persistance plus longue des parasites dans le tube digestif et une fragmentation plus progressive : c'est seulement vers le 26^e jour que le sang des Ornithodores est envahi par les Spirochètes. Chez l'homme il est vraisemblable que l'agent pathogène subit également une évolution : entre les accès le sang reste infectueux alors que les spirochètes ont disparus. Nicolle a

émis à ce sujet une hypothèse séduisante sur cette évolution : « Il y aurait en somme trois formes successives chez le Spirochète : la granulation indifférente, le Spirochète prévisible pathogène, le Spirochète adulte dans lequel revivrait la forme ancestrale saprophyte ».

LES HOTES INTERMEDIAIRES

L'agent vecteur naturel de la fièvre récurrente Iranienne est un Arthropode, de la classe des Arachnides, ordre des Acariens famille des Ixodidés, sous-famille des Argasinsés, genre *Ornithodoros tholozani* ou *papillipes*.

Brumpt, qui a pu comparer les Ornithodores envoyés par Tholozan et Laboulben en 1882 à ceux que Carpentier avait récoltés en Perse en 1929, ainsi qu'aux exemplaires étudiés au Turkestan par divers auteurs russes, a constaté leur identité. Or comme le nom d'*Ornithodoros tholozani* a été créé par Laboulbène et Mégnin en 1882 il a la priorité sur le nom d'*Ornithodoros papillipes* qui a été donné à ce même acarien par Birula en 1895; il doit donc être seul employé.

Déjà en 1844, un voyageur qui a exploré l'Iran raconte qu'à Mianeh et dans ses environs il existe une fièvre particulière provoquée par la morsure des punaises blanches. En 1912 semblables observations de Djounkowski sur de nombreux soldats russes en Perse, souffrant beaucoup de la morsures des « punaises blanches », confirmèrent la description complète de ces Tiques dans le genre d'*Ornithodoros tholosani* ou *Canestrini*, vivant en parasites sur les chameaux les vaches et les moutons.

Depuis cette époque cet *Ornithodoros* a été à nouveau signalé par tous les médecins russes dans le Turkestan où la maladie est très fréquente.

En 1926 le Docteur Latichew, cité par Samsonow, se fait piquer volontairement par 13 spécimens d'*Ornithodoros tholosani*; huit jours plus tard il présenta un premier accès fébrile et le douzième jour il eut des spirochètes dans le sang. En 1927 Moskwine, Pikoul, puis en 1928 Nicolle et Anderson donnent l'infection au cobaye par la piqûre de l'*Ornithodoros tholosani*.

En 1932 les mêmes ornithodores sont signalés en Palestine par Théodor.

La morphologie externe de cet Arthropode est assez banale : son corps est granuleux, ovoïde avec l'extrémité postérieure largement arrondie et l'extrémité antérieure plus étroite et terminée en pointe mousse; cette forme générale est surtout nette chez l'animal gorgé; à jeûn les bords sont plutôt rectilignes et parallèles. La couleur est d'un gris assez sombre alors que les plats légèrement plus pâles deviennent rouges chez l'animal repu.

Chez l'*Ornithodoros tholosani* il existe un dimorphisme sexuel assez accusé : le mâle a une longueur de 4 à 6 mm., la femelle peut atteindre 8 à 9 mm. L'abdomen, soudé avec le céphalo-thorax est recouvert d'une squette chitineuse et supporté par quatre parties de pattes articulées sur le tégument. Examiné par sa face dorsale, le tégument ne présente pas d'écusson, il est légèrement

ondulé et divisé par un sillon transversal situé au niveau de la troisième paire de pattes, en deux parties inégales surélevées qui dessinent vaguement le chiffre 8, les bords sont épais et forment un bourrelet en relief par rapport au reste de la face dorsale et sont délimités par un sillon marginal. Tous ces accidents, dépressions et saillies constatées sur l'animal à jeûn, disparaissent quand ce dernier vient d'effectuer un repas et les bords demeurent imprécis sans séparation nette entre la face dorsale et la face ventrale. Le tégument est épais et parsemé de granulations hémisphériques et de quelques rares poils. Apparemment on y remarque pas de disques mais l'examen microscopique en fait apparaître de petits qui peuvent être simples ou composés et dont l'ensemble contribue à former les dessins circulaires utilisés dans la différenciation des multiples espèces d'*Ornithodores*.

La face ventrale retiendra plus longtemps notre attention. L'appareil buccal, les pattes, les orifices et les sillons d'*ornithodorus tholozani* ont fait l'objet de descriptions assez détaillées qui méritent d'être rapportées ici.

A l'extrémité antérieure après avoir noté en passant l'absence d'yeux on remarque une petite dépression appelée camérostome, habitée par une fausse tête ou capitulum, et entourée de chaque côté par deux joues ou ailes mobiles. Ces joues sont déchiquetées en trois tubercules ou digitations, parfois davantage et occupant à peine le tiers inférieur du camérostom; elles sont incapables de recouvrir entièrement les pièces buccales. Le

capitulum est composé d'une pièce basale supportant les palpes maxillaires et le rostre, les arthropodes n'ayant pas d'antennes.

Les quatre paires de pattes sont composées chacune de six articles y compris la hanche ou coxa; elles sont de longueurs différentes et présentent à leur terminaison deux griffes de coloration marron. Les orifices du corps sont sur la ligne médiane : l'orifice de la grande céphalique située au-dessus du capitum; l'orifice génital transversal chez la femelle en forme d'U renversé chez le mâle; l'anus est de forme ronde, latéralement sur la hanche de la première paire de pattes se trouve l'orifice des glandes coxale et derrière les hanches de la 4^e paire de pattes s'ouvre de chaque côté un stigmate respiratoire. Les sillons très accusés chez l'animal à jeûn sont cependant encore visibles quand celui-ci est repu. On distingue le sillon infra-coxal, pré-anal, post-anal médian. La morphologie interne d'*Ornithodoros tholozani* n'offre rien de spécial chez tous les Yxodidées le tube digestif comprend un œsophage grêle qui conduit dans un estomac volumineux présentant plusieurs paires de longs soccums repliés sur eux-mêmes. L'intestin grêle fait suite à l'estomac et conduit à l'anus. A la jonction de ces deux segments intestinaux s'ouvrent les deux longs tubes excréteurs de Malpighi.

Les glandes salivaires en grappe, sont très développées. Les acini sont composés de cellules de deux sortes :

les unes secrétant la salive les autres un venin plus ou moins irritant et toxique. Comme la plupart des Acariens l'*Ornithodoros tholozani* est hématophage a tous les stades de son évolution; mais il n'a pas besoin d'effectuer de repas très rapprochés pour subsister (repas d'ailleurs qui peut durer plusieurs heures). Tous les entomologistes ont été frappés de sa grande résistance au jeûne qui peut aller jusqu'à 28 mois.

La ponte se produit lorsque la femelle est gorgée de sang. Dès qu'un œuf apparaît à l'orifice de ponte il est recouvert par un liquide visqueux que la glande a laissé sourdre. La femelle dépose ainsi plus de cent œufs et contrairement à ce qui s'observe chez les Yxodinéés elle ne meurt pas après cette ponte elle est même capable d'en effectuer une dizaine d'autre dans l'avenir. Vers le 8^e jour une larve exapode sort de l'œuf, cette larve qui possède un rostre terminal et des ambulacres n'a jamais d'écusson. Elle se gorge de sang en quelques heures sur l'autre qui l'éberge, mue quelques jours plus tard en donnant des nymphes oxtopodes qui elles aussi se gorgent rapidement et donnent après 4 ou 6 mues des animaux adultes.

L'*Ornithodoros tholozani* dont la longévité dépasse plusieurs années — quatre ou cinq — habitent dans les terriers des rongeurs dans les grottes ce qui lui permet de résister au froid rigoureux et aux températures très élevées du climat continental du Turkestan et de l'Iran. C'est

un Acarien nocturne qui s'adapte très vite à l'habitation humaine et à ses dépendances, surtout au voisinage des porcheries dans les craquelures des étables faites d'argile, dans le sable auprès des puits ou s'arrêtent des caravanes et aussi sous les nattes et les tapis placés sur le sol de certaines habitations (caravansérail).

Ses mœurs sont assez voisines de celles des punaises. C'est donc un animal carnassier n'ayant aucune tendance à quitter le gîte où il s'abrite. Cette particularité de la Tique adulte est en partie expliquée par sa grande résistance au jeûne. Par contre la larve et la nymphe obligées de se nourrir coûte que coûte si elles veulent assurer leur évolution, sortent pour chercher ailleurs ce qu'elles n'ont pas trouvé dans leur gîte.

L'*Ornithodoros Tholozani* découvert tout d'abord localisé aux environs d'Ardebil et à Mianeh — un des célèbres gîtes d'étapes en Iran — a été successivement retrouvé en Turkestan russe, Birobidjan et Transcaucasie (Marsinows ki, 1927). Actuellement il semble bien que son air de dispersion s'étende à toute l'Asie Centrale et même aussi aux Indes. En effet l'*Ornithodoros Toloza* a été signalé dans la région de Pundjab par Knowles Das Gup et Basu (1932).

Nourrie sur un autre hôte porteur de *Spirochaeta Persica*, la tique se contamine et son affection susceptible d'être réalisée chez le mâle comme chez la femelle, aussi bien au stade larvaire ou lymphal qu'à l'état adulte, du-

ra pendant toute sa vie et exceptionnellement cette transmission peut se passer héréditairement aux générations successives (Brumpt). Par suite l'*Ornithodoros Tholozani* contaminé attaque l'homme ou encore un animal et l'inocule à son tour. La morsure qu'il a provoqué est plus ou moins sensible et détermine une ecchymose violacée de un ou 2 centimètres de diamètre souvent accompagnée d'une petite zone indurée. Cette échymose se teinte progressivement en violet foncé de la 12^e à la 36^e heure pour disparaître en général au bout de 4 ou 5 jours. Le mot de contamination est ainsi réalisé par la piqure. L'*Ornithodoros Tholozani* ne rejette pas de liquide coxal ni de déjection sur l'être piqué pendant qu'il effectue son repas.

D'ailleurs les expériences de Pawlowski et Moskwin 1930 ont montré que le virus existe dans les glandes salivaires qui, inoculées après broyage donnent l'infection à coup sûr.

A côté de l'*Ornithodoros Tholozani* dont le rôle de haute intermédiaire dans la fièvre récurrente d'Iran est au premier plan il faut réserver une place accessoire aux divers autres représentants du genre *Ornithodoros* : *Ornithodoros Normandi* (Ch. Nicolle, Anderson et Colas Belcour), *Ornithodoros erraticus*, *Ornithodoros turica*, *Ornithodoros Nicollei* (E. Brumpt 1934) ou par le broyat d'*Ornithodoros talaje*. Par contre l'*Ornithodoros lahorensis* d'après Pawlowski (1932) et l'*Ornithodoros mignonei* d'après les expériences de Brumpt ne donne l'infection

ni par piqûre ni par inoculation de broyat; l'*Ornithodoros canestrini* d'après une seule expérience de Brumpt ne transmet pas le *Spirochaeta persica* par piqûre.

A côté de ces contaminations fortuites on enregistre aussi des infections accidentelles surtout dans les laboratoires.

Les tiques très nombreuses peuvent s'enfuir et passer inaperçues en raison de leur faible dimension; elles attaquent ensuite les personnes chargées des recherches. De plus au moment des prélèvements pour examens ou passages les doigts sont facilement souillés par le sang des animaux particulièrement en comprimant l'oreille du cobaye pour obtenir la goutte de sang nécessaire. C'est le cas de Magi Rahal; celui d'un indigène musulman chez qui la projection dans l'œil droit d'une gouttelle de sang d'un cobaye détermina une fièvre récurrente typique. C'est enfin le cas de Delanoé qui fut piqué par deux larves primaires d'*Ornithodoros erraticus*.

LES RESERVOIRS DE VIRUS

On note de nombreux réservoirs du virus parmi les invertébrés et les vertébrés. Tous les hôtes vecteurs tel que : poux, ornothodores et punaises constituent des réservoirs du virus. Nous allons en examiner l'importance. La fièvre récurrente cosmopolite par exemple n'a comme réservoirs du virus que le poux et l'homme. A l'heure actuelle c'est la seule conclusion que l'on puisse tirer des preuves expérimentales, l'hypothèse ingénieuse de Chamcheff 1925 et de Ch. Nicolle 1926, que les poux ne représentent que des hôtes vecteurs relativement récents par rapport aux Tiques a peut être des raisons d'être vraie. Mais cette adaptation et cette différenciation secondaire de la fièvre à Tique aux poux constituent un fait accompli sur lequel la nature ne semble pas revenir. La notion de la transmission héréditaire du germe chez l'hôte invertébré aide à comprendre comment se fait la conservation du virus dans la nature. Ch. Nicolle, Blaisot et Conseils 1912, Rocha Lima et Sikora, plus tard, ont trouvé la transmission héréditaire du Spirochète chez le pou. Etant donné la prodigieuse reproduction de cet extoparasite, son contact perpétuel avec l'homme et

sa dissémination, la notion de réservoir de virus est à retenir.

Le problème se pose autrement pour les tiques; ce qui est le cas pour l'*Ornithodoros Tholozani* qui est l'agent vecteur du *Spirochaete persica* vivant plutôt au contact des animaux. D'après Brumpt « le caractère sporadique des fibres récurrentes de l'homme, déterminées par les piqûres de tiques a depuis longtemps fait admettre l'existence d'animaux réservoirs de virus qui assurent la conservation et la transmission de celui-ci.

En ce qui concerne l'infection par *Spirochaeta persica* en Iran, nous pensons à juste raison, avec Delpi que le virus peut être conservé dans les temps et transporté dans l'espace par *Ornithodoros Tholozani*, par les hommes et par les moutons.

On sait depuis longtemps que l'*Ornithodoros Tholozani* peut-être infectant au stade adulte et nymphal (Brumpt 1936), puis Adler et ses collaborateurs 1937 ont montré que l'infection est parfois héréditaire chez la Tique et que les larves peuvent, elles aussi, être infectantes. Les expériences de Delphy et Raphyi en 1937 confirment ce fait. Si l'on tient compte de la longueur de l'évolution des Ornithodores, du long intervalle qui sépare deux repas consécutifs d'une nymphe ou d'un adulte, du fait enfin que ces repas peuvent être pris alternativement sur des moutons sains ou infectés, sur des hommes sains, malades ou immuns on conçoit que dans un local

infecté par l'*Ornithodorus tholozani*, la récurrente n'apparaît qu'à des intervalles extrêmement irréguliers. Djounkowski dès 1913 avait observé que le sang des moutons peut être infectant sans renfermer les formes normales du Spirochète. En 1937 Delpy et Raphyi ont vu un mouton splenectomisé être irrégulièrement infectant pendant 73 jours et des moutons normaux pendant des périodes de 7-12 et 28 jours. Le mouton si répandu dans certaines régions de l'Iran à ce point que sa présence n'est pas exceptionnelle au cœur même des villes doit être considéré comme l'un des réservoirs les plus importants de virus, étant sensible au *Spirochaeta persica*. On peut tout au moins accorder qu'en favorisant les moyens d'existence et de multiplication des Ornithodores sa présence intervient considérablement.

Le rôle de cet animal dans la conservation et la dissémination du virus peut être considérable car, en Iran, dans certaines conditions de l'existence rurales, les étables sont souvent bien peu séparées des logements humains, et les moutons peuvent transporter les ornithodores en des points fort éloignés. Enfin la conservation du virus chez l'homme après la fin de la maladie clinique mériterait d'être étudiée. L'homme paraît jouer un certain rôle comme réservoir de virus. Nous avons vu, en effet que dès le premier accès il présente des Spirochètes dans le sang et qu'il en est de même lors des rechutes. Le sang de l'homme pen-

quant la durée de la maladie est donc contagieux et son inoculation peut provoquer des accès de fièvre. C'est ce que dans leurs observations Delpy et Raphyi ont constaté chez le lapin inoculé avec le sang des malades. Il est donc un fait certain c'est que si une Tique infectée pique un malade au moment des accès ladite Tique en absorbant le sang s'infectera et deviendra désormais un réservoir de virus toute sa vie. Contrairement à ce qui a été observé dans le cas de toutes les Spirochaetoses transmises par les *Ornithodoros Tholozani* (Moskwin 1930, Nicolle 1930 et Brumpt 1934).

Certains rongeurs : porcs — épics, rats, écureuils — certains carnivores : renards, chacals, belettes peuvent aussi jouer le rôle de réservoir de virus pour le *Spirochaeta persica*. Il restera donc à établir la participation possible des chiens, des chats, des lapins, des vaches, des brebis, des chameaux chez qui les *Ornithodoros tholozani* vivent en parasites, et bien d'autres animaux. Mais la liste de ceux qui ont fourni des résultats positifs est assez longue et cette multiplicité d'espèces animales susceptibles d'héberger le virus tient évidemment au manque de spécificité de l'*ornithodoros*, dans son parasitisme.

Déjà l'étude expérimentale nous a démontré les réactions biologiques différentes de tous ces animaux envers l'inoculation du Spirochète récurrente; il suffit que l'un d'eux soit réceptif ou puisse entrer en contact avec des *Ornithodoros* infectés pour devenir lui-même réservoir de virus. Dès lors on peut envisager que le jour

où les Tiques auront acquis une plus grande extension les réservoirs de virus se multiplieront à l'infini. Le singe, le cheval, l'âne pourront à leur tour être incriminés.

Mais il est un fait d'une importance capitale bien mis en valeur par Ch. Nicolle et Delancé. L'immunité naturelle acquise par les différentes espèces animales au cours de leur vicillement. Généralement réceptifs dans les premières semaines de leur existence les petits mammifères le sont beaucoup moins au fur et à mesure de leur développement. Dès lors, comment expliquer la conservation du Spirochète dans la nature ? Nicolle, Anderson, et Cola Belcour, ont émis une hypothèse assez vraisemblable.

Les Ornithodores contaminent les rongeurs des terriers dans lesquels ils se sont réfugiés; ces rongeurs abandonnent provisoirement leurs gîtes qui servent de refuge temporaire pour des animaux à sang-froid mais tôt ou tard ils reviennent à la galerie qu'ils ont creusée. Pendant leur absence les larves et les nymphes d'Ornithodores infectées héréditairement ont assuré la conservation du virus et ce sont elles qui au retour des hôtes réguliers contaminent par leurs piqûres les jeunes portées de mammifères. Sur ces animaux infectés d'autres Tiques s'infecteront à leur tour et ainsi s'établit tout un cycle de réinfections successives de telle sorte qu'en fin de compte on doit considérer dans la pratique tous les Ornithodores et tous les rongeurs comme porteurs de Spirochètes récurrents.

INCUBATION

Il est très difficile de faire préciser à la plupart des sujets les circonstances susceptibles d'avoir occasionné leur maladie. Quelques-uns reconnaissent avoir passé une ou plusieurs nuits sous la tente, beaucoup se sont aventurés au voisinage des terriers mais restent incapables de se souvenir s'ils ont ressenti la piqure de Tique. Car la piqure d'*Ornithodoros tholozani* peut s'accompagner d'une anesthésie locale et passer inaperçue au cours du sommeil. Cependant il existe un certain nombre d'observations où les malades sont formels et arrivent à situer exactement la date du contact infectant. Comme c'est le cas de l'un de nos observations dont nous donnons la photographie : où la fillette portait des traces nettes de piqures.

Nous n'avons aucune précision sur la durée de l'incubation, car les malades ne peuvent établir aucune relation de cause à effet entre les piqures et l'apparition de la fièvre étant donné l'anesthésie locale à l'origine. Le plus souvent la période d'incubation semble comprise entre sept et douze jours. Après ce délai la maladie se déclare et évolue en plusieurs temps.



Fathema (fillette de 17 mois)

ETUDE CLINIQUE (1)

EPIDÉMIOLOGIE

La fièvre récurrente iranienne peut survenir à toutes époques de l'année chez tout individu, quelque soit son sexe et son âge à condition toutefois qu'aient été réalisées les conditions indispensables à la transmission de cette maladie.

L'étude épidémiologique en nous apprenant les mœurs des hôtes intermédiaires nous a laissé prévoir les causes prédisposantes à l'éclosion de l'affection. C'est à la belle saison, dans la période comprise entre Mai et Octobre que se déclarent la plupart des cas : 90 % des cas, selon Delpy et Raphyi surviennent au cours de l'été; au printemps et à l'automne il est habituel d'assister à l'apparition et à la disparition des épidémies qui ne se rencontrent jamais en hiver.

La race, l'âge, le sexe n'ont que peu d'influence. Le milieu social de l'individu est naturellement très impor-

(1) Cette étude est basée sur les observations de Delpy et Raphyi.

tant. C'est dans les classes pauvres, malpropres que la maladie a le plus de chance de se répandre par pullulation. Soit des poux pour le virus cosmopolite soit des tiques des cases pour le virus transmis par ces acariens. La fatigue, le surmenage sont aussi des causes favorisantes : l'exemple en est donné par les nombreux cas parmi les armées en campagne.

Les hommes sont frappés beaucoup plus souvent que les femmes : les statistiques admettent une proportion de 3 pour 1. L'affection semble avoir une préférence particulière pour certaines professions : on ne signale guère en effet que chez les ouvriers des champs, les chasseurs, les soldats en campagne, les employés de travaux publics chargés de la construction et de l'entretien des routes et des voies ferrées, etc... Les conditions mêmes de leur existence expliquent bien cette prédilection, par leurs déplacements, par la mise en chantier de leurs travaux les hommes sont appelés à subir des contacts plus directs et plus prolongés avec les terriers des petits mammifères. En effet Lasmet signale que les cas sont plus nombreux dans la plupart des centres populeux. La progression se fait toujours dans le sens de déplacements : commerçants circulant avec leurs marchandises, bergers suivant leurs troupeaux pèlerins se rendant à la mecque.

L'infection qui est possible dans la première enfance et chez les adolescents est surtout fréquente chez l'adulte pour devenir exception dans l'âge avancé.

Certains auteurs affirment que la race blanche est beaucoup plus souvent touchée que les races de couleur : cette croyance est loin d'être admise par d'autres auteurs, peut-être ne faut il voir là que la conséquence d'une immunisation acquise par les indigènes et tout à fait comparable à celle des rongeurs.

SYMPTOMATOLOGIE

La marche de la maladie et son évolution se présentent de la manière suivante :

Après la piqûre de la Tique il se passe un certain nombre de jours avant l'apparition de l'accès de fièvre. La période d'incubation est de 10 jours en moyenne. C'est une période silencieuse pendant laquelle aucun symptôme particulier n'inquiète le malade.

Dans certains cas au bout de deux jours à la place de la piqûre on peut observer soit une forte démangeaison ou une papulpe très rouge, qui par le grattage présente rapidement une esquarre, soit un érythème passager s'accompagnant d'une anesthésie locale nette et durable.

En général la période d'invasion est déjà commencée lorsque le malade se présente à l'hôpital. Le premier accès de fièvre éclate le plus souvent d'une façon brutale. Le sujet ressent un ou plusieurs frissons la température atteint d'emblée 39 à 40°, le pouls augmente parallèlement de fréquence. L'état du malade paraît sérieusement atteint, il est abattu, plongé dans une prostration extrême. En d'autres cas le malade se plaint d'une céphalalgie, et d'une rachialgie intenses avec courbature et parfois

des vertiges et troubles visuels, la démarche étant traînante.

La langue saburrale, l'inaipétence et parfois les nausées et les vomissements dénotent un trouble gastro-intestinal avec constipation mais jamais de diarrhée.

Les urines sont chargées sans albumine.

Le foie et la rate sont dans la plupart des cas, hypertrophiés, avec douleur spontanée ou à la pression.

Cependant il est à noter que cette hypertrophie est moins prononcée que dans la fièvre récurrente cosmopolite.

On a pu noter quelques signes de congestion pulmonaire aux deux bases avec dyspnée.

Le faciès est congestionné.

Le pouls est rapide.

Après deux ou trois accès le malade est complètement épuisé. Mais ce ne sont là que des phénomènes inconsistants et ce qui caractérise surtout ces accès c'est l'allure que prend la courbe thermique. Dans la majorité des cas la fièvre détermine dès le premier jour une élévation de température de 38 à 40°. Elle peut dépasser 40° mais jamais 41°. Cette courbe de température présente un sommet en pointe et non pas un plateau comme dans la fièvre récurrente ordinaire.

D'après les observations de Delpy et Raphyi sur 5 cas dans :

2 cas la température était entre 38°5 et 40°.

2 cas la température était entre 39° et 40°5

1 cas la température était entre 40° et 40°8.

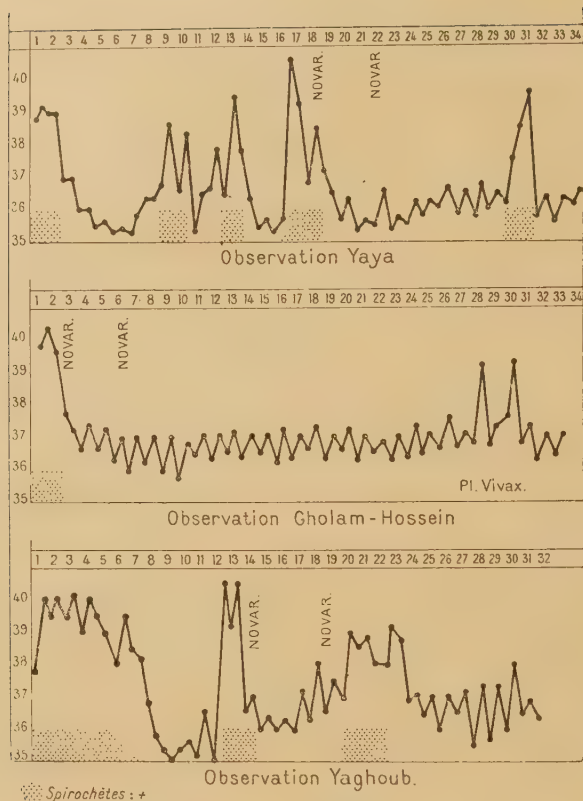
La durée de cette hyperthermique est en général de 24 heures parfois 2 jours, rarement 3 jours. C'est alors que survient la crise terminale caractérisée par une recrudescence passagère de tous les symptômes qui disparaissent avec une grande brutalité. La température après avoir subi une ascension très critique tombe en quelques heures et peut même descendre à des chiffres très bas pour réaliser des écarts de 3 et même 5°. Les poussées thermiques sont séparées par conséquent par des périodes de rémission pendant lesquelles la température peut se maintenir quelques jours au-dessous de 36°. Il en résulte que les tracés thermiques sont parfois très impressionnants comme l'on pourra s'en convaincre par ceux que nous reproduisons.

La chute de la température qui marque la fin de l'accès peut être brusque ou en lysis.

Cette période d'apyrexie est caractérisée par une lassitude générale très marquée.

Au bout d'un temps très variable de pseudo-convalescence qui peut s'étendre de 2 à 15 jours après la fin du premier accès la fièvre peut réapparaître et constituer la rechute.

Le nombre des rechutes est de 3 à 4 et peut même s'étendre jusqu'à 9, mais ce n'est pas là une règle absolue.



On a pu noter des cas où la convalescence aboutit à la guérison complète. C'est ainsi que Delpy et Raphyi ont mentionné deux cas de fièvre récurrente à *Spirachaeta persica* soignés à l'hôpital de Hessareck et qui n'ont pas présenté de rechute.

La durée totale de la fièvre récurrente iranienne est essentiellement variable; elle est fonction du nombre des récurrences et de la durée des intervalles entre ces rechutes et surtout du traitement précoce. En moyenne la durée totale de l'affection est d'environ 40 à 50 jours.

OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'un jeune garçon Cholan Hussein, âgé de 18 ans, habitant d'un village des environs d'Hessareck, né dans le pays.

Il se présente à l'examen au mois d'août 1937, le jour même de son premier accès.

Aspect clinique. — Température axillaire 39°8. Rachialgie, céphalalgie intense, démarche traînante, état de prostration très marqué.

La rate est grosse et douloureuse. Constipation et vomissements.

L'examen d'un frottis de sang périphérique décèle la présence de spirochètes à spirales laches et bouclées. Le soir la température atteint 40°5. Le jour même de son premier accès il reçut 0,30 de novarsénobenzol dans la veine. La température tomba au cours des heures suivantes. Une seconde injection de 0,45 fut pratiquée deux jours plus tard.

Les spirochètes se sont montrés dans le sang périphérique pendant les premiers jours seulement. Après deux semaines ce sujet fit un nouvel accès de fièvre mais cette fois de nature strictement paludéenne. On trouva dans le sang *Plasmodium vivax* et le traitement spécifique par la clinique amena une guérison rapide. Ce garçon qui est employé au laboratoire n'a présenté aucun accès nouveau depuis près d'un an.

Inoculation. — 1°) A deux lapins. Après 10 mois de la maladie l'inoculation intra-péritonéale aux deux lapins de 1 cc. de sang pris dans la veine a été négative.

2°) A deux cobayes : l'inoculation a deux cobayes également dans les mêmes conditions est restée négative.

OBSERVATION N° II

Yaya garçon de 18 ans, habitant à 60 km. à l'Est de Téhéran à Hessarek, né également dans le pays, se présente à l'examen dès le premier jour de sa maladie.

Aspect clinique : température axillaire 38°7.

Courbature, céphalalgie intense, des vertiges, de l'insappétence et parfois des nausées, des vomissements et de la constipation.

L'examen du sang périphérique après coloration au Giemsa révèle la présence de spirochètes longs de 20 à 30 microns et 7 à 8 tours de spire.

Le soir du même jour la température s'élève à 39°4 et dure 24 heures.

A partir du troisième jour la fièvre tombe presque en lysis et se maintient quelques jours au-dessous de 36° pour remonter assez rapidement à 40°5.

Ce garçon a fait 4 accès en 17 jours et un cinquième 13 jours plus tard. L'examen successif du sang périphérique pendant les accès décèle toujours la présence des spirochètes.

Quarante-cinq jours après le début de l'observation, le malade que l'on avait traité avec 2 injections de no-

varsénobenzol était en bonne santé apparente, mais son sang était encore infectant à l'inoculation au lapin.

Il est donc possible que ce garçon fasse d'autres accès avec une évolution longue et grave.

OBSERVATION N° III

M. Yaghoub, âgé de 30 ans natif et habitant d'Hessarek.

Il n'a jamais quitté sa région natale, il se présente à l'examen le 28 août 1937, au deuxième jour de sa maladie.

Aspect clinique : température axillaire 37°9 se plaignant d'embarras gastrique et de courbature.

Le soir même de son entrée la température monte brusquement à 40°2 et le pouls à 126.

Rachialgie et céphalalgie intense, état de prostration très marqué.

Rate et foie hypertrophiés et douloureux spontanément.

Constipation depuis 8 jours. Nausées mais pas de vomissements.

L'examen d'un frottis de sang périphérique après coloration au Giemsa fait constater l'absence d'hématozoaires du paludisme; mais par contre on trouve dans les espèces interglobulaires, un certain nombre de spirochètes uniformément colorés en violet à ondulations larges dont quelques-unes présentent l'aspect d'une boucle.

Pendant 4 jours la température s'étant maintenue au-dessus de 40° on retrouve des spirochètes en abondance, mieux spiralés et plus longs (15 à 19 microns).

La marche de la température jusqu'au 28^e jour de l'observation a montré 4 rechutes séparées par 4 périodes de 3 à 5 jours d'apyrexie.

Apparition des spirochètes dans le sang périphérique.

On trouve des spirochètes pendant les trois premiers accès de fièvre; puis ils disparaissent au 24^e jour de l'observation même pendant le dernier accès. Chez ce malade le novar n'a pas eu d'effets appréciables ainsi le 13^e jour après son entrée il a reçu 0,30 de novarsénobenzol et 4 jours après une deuxième injection de 0,45. Or, trois jours après, il faisait un nouvel accès avec présence de spirochètes dans le sang.

OBSERVATION N° IV

La jeune Fathema (fillette de 17 mois) est née et demeure à Hessarek (province de Kazvine) est amenée en état de prostration par ses parents, et avec une température de 39°8.

Aspect clinique : foie et rate hypertrophiés et douloureux à la palpation.

On constate de nettes traces de piqûres dont nous donnons la photographie — constipation marquée. —

Examen d'un frottis de sang périphérique après coloration au Giemsa révèle la présence de Spirochètes.

L'enfant a reçu 0,15 de novarsénobenzol en lavement.

La température revint normale en 24 heures, les spirochètes disparurent de la circulation et aucune rechute ne fut constatée pendant plus d'un an.

INOCULATION A L'HOMME ET AUX ANIMAUX

L'étude expérimentale de la Spirochétose iranienne a suscité de multiples et abondants travaux.

Dans certaines circonstances l'homme se prêtait spontanément comme sujet d'étude. Parfois se sont des contaminations accidentelles, survenues au cours de manipulations dans les laboratoires qui ont réalisé l'infestation expérimentale. En Avril 1926 le Docteur Laticheww s'est fait piquer volontairement au Turkestan russe par 13 spécimens d'*Ornithodoros tholozani*. Huit jours plus tard il présenta un premier accès fébrile et le douzième jour il eut des spirochètes dans le sang. Ce fait prouve que l'homme s'est toujours montré éminemment réceptif et a présenté comme il était logique de s'y attendre plusieurs accès de fièvre séparés par des phases très nettes d'apyrexie absolue. Les parasites se trouvent dans le sang périphérique de l'homme où ils sont habituellement assez rares. Chez les animaux sensibles on le rencontre dans le sang puis dans le cerveau où il semble avoir une longévité assez grande. Il est probable que chez l'homme cette localisation cérébrale doit s'observer également (Brumpt).

Les animaux se sont rangés dans différentes caté-

gories selon leurs réactions biologiques vis-à-vis des *spirochaeta persica*. Tout d'abord il convient d'étudier ceux qui accusent une infection facilement constatée par la présence des Spirochètes dans le sang. Ce sont en première ligne, les animaux utilisés couramment comme réactifs dans les laboratoires tels que le rat blanc, la souris blanche, le lapin commun, le cobaye et enfin le mouton et le chien. Comme animal le plus sensible c'est le cobaye qui présente le plus d'intérêt suivant les recherches des divers auteurs (Moskewin, Pikoul, Nicolle et Anderson, Brumpt). Cet animal présente en effet aussi bien après la piqûre d'*Ornithodore* infecté que par inoculation des virus de passage, par une dose quelconque une infection fébrile, plusieurs rechutes parasitaires thermiques et meure dans un grand pourcentage de cas surtout quand il a été splénectomisé.

En 1927, Moskwin, Pikoul donnèrent expérimentalement l'infection au cobaye par la piqûre de l'*Ornithodorus Tholozani* qui vit normalement dans les terriers de divers animaux sauvages : porcs-épics et petits rongeurs divers.

En 1928 Nicolle et Anderson ont montré que l'infection du cobaye est très caractéristique de la fièvre récurrente. Le cobaye accuse en effet une récurrente fébrile caractérisée par le nombre le plus grand des spirochètes, le nombre le plus grand d'accès, et par conséquent, la gravité et la longueur les plus grandes. Après 4 à

8 jours d'incubation l'animal présente une première élévation de température qui persiste en moyenne 2 jours et au cours de laquelle la recherche des Spirochètes dans le sang est constamment positive : un ou deux jours d'apyrexie succèdent, précédant une première récurrence suivie ou non par la suite de plusieurs autres mais parfois l'accès peut être unique.

Brumpt a observé en 1934 qu'avec des Ornithodores infectés de Turkestan chez les cobayes la mortalité est de 71 pour cent et à l'autopsie une rate très hypertrophiée — 10 fois plus que le poids normal — et, dans 17 % des cas une hémopéritoine due à la rupture de la capsule de la rate, spécialement délicate chez le cobaye (Lavier 1924).

Nous voyons donc que la plupart des auteurs utilise surtout le cobaye pour les études de spirochètes. Mais les difficultés que présente l'élevage de ces animaux en Iran, ont contraint Delpy et Raphyi en 1937 à employer au cours de leurs expériences le rat blanc et le lapin de sorte qu'ils relatent 4 observations positives chez les cobayes contre une soixantaine chez le lapin et le rat. Ils ont également inoculé des moutons et des chiens. D'après les expériences de ces auteurs pratiquées au service des recherches vétérinaires de l'Empire Iranien, nous constatons que le cobaye n'est pas plus réceptif au *spirochaeta persica* que les autres animaux. En effet, il réagit uniquement par l'apparition des *Spirochaetas* dans le sang

au moment des accès et par une hyperthermie très discrète qui peut parfois faire défaut. Ces animaux n'ont fait qu'un ou 2 accès, tandis que les lapins et rats font jusqu'à 4. Aucun de leurs cobayes n'a succombé. Ceux qu'ils ont sacrifiés au cours de l'infection ne présentaient aucune lésion notable. L'évolution totale c'est-à-dire l'espace de temps qui sépare la date de l'inoculation de la date à laquelle le sang cesse d'être infectant était de 19 à 25 jours. Chez le lapin tout se passe comme chez le cobaye : les symptômes sont nuls et la guérison est de règle. Les animaux sacrifiés en cours d'infection ne présentent pas de lésions. Enfin l'évolution totale est de huit à vingt-trois jours.

Chez le rat l'incubation est parfois prolongée (maximum 20 jours) et l'évolution totale peut atteindre 37 jours. A tous les autres points de vue l'infection est identique à celle du lapin et du cobaye. Chez ces trois animaux, la durée de l'incubation est nettement en rapport avec la richesse en spirochètes du matériel inoculé. Par exemple si on inocule un sang prélevé en période d'accès et riche en parasites l'incubation est de trois à quatre jours; si au contraire, on inocule le cerveau d'un rat en infection latente ou le sang d'un mouton l'incubation atteint le plus souvent de 8 à 11 jours. La réaction du mouton à l'égard de la fièvre récurrente iranienne est d'un grand intérêt. Les premiers chercheurs et particulièrement Djounkowski ont signalé le rôle important que cet

animal devait jouer vraisemblablement dans la propagation des épidémies. En réalité le mouton est la plupart du temps réfractaire à l'infection d'après Delpy et Raphyi, mais il est parfois susceptible de contracter une maladie inapparente, de courte durée. C'est ce que ces auteurs ont constaté en 1937 après inoculation intraveineuse. L'infection chez le mouton présente un caractère particulier. Elle ne se manifeste ni par des symptômes ni par l'apparition des spirochètes dans le sang. C'est seulement en inoculant des cobayes, rats ou lapins réceptifs que l'on peut mettre le virus en évidence. La durée de l'évolution chez le mouton appréciée par le pouvoir infectant du sang est très variable : de 7 à 73 jours. Par ailleurs le pouvoir infectant du sang est très inconstant : on voit par exemple dans les expériences de Delpy que le mouton, N° 6-25 a permis au sixième jour après l'inoculation d'infecter le lapin n° 50 — tandis que le rat n° 50 n'a pas pu être infecté — au douzième jour le lapin 57 a été infecté tandis que le lapin n° 111 a résisté. Le vingt-cinquième jour et le trente-septième jour le sang de ce mouton n'a pas infecté 3 lapins tandis que le quarantième jour il infectait le lapin 82. De semblables variations s'observent aussi dans le cas du mouton d'un autre groupe.

Chez le chien, les expériences encore peu nombreuses semblent indiquer que l'infection revêt la même allure que chez le mouton. Après inoculation le sang est infectant dès le quatrième jour sans que l'on puisse voir des

Spirochètes. Par la suite, c'est seulement par la pratique des inoculations que l'on peut constater la persistance de l'infection.

En ce qui concerne l'influence de la splénectomie il est intéressant de signaler qu'elle détermine parfois chez le rat et chez le lapin une prolongation de la durée des accès et de l'évolution totale.

La splénectomie ne raccourcit point la durée de l'incubation. L'effet le plus net de cette intervention est de provoquer une augmentation du nombre des spirochètes dans la circulation périphérique qui sont quatre à cinq fois plus nombreux que chez la moyenne des sujets non splénectomisés.

Chez le mouton on a observé la plus longue évolution totale sur un sujet splénectomisé, mais malgré l'ablation de la rate les spirochètes ne sont point apparus dans le sang. En outre 2 moutons splénectomisés inoculés avec un matériel riche en spirochètes, ne se sont pas infectés; leur sang ne s'est jamais montré virulent.

Chez le chien au contraire, la splénectomie permet de faire évoluer des infections graves avec présence de spirochètes dans le sang. Le chien du groupe 6-1 splénectomisé depuis 6 jours fut inoculé sous la peau avec 0,2 cc. de sang riche en spirochètes. L'incubation dura 4 jours et après ce délai les parasites apparurent dans la circulation. La température capricieuse atteignit un jour 40°8. Le nombre des spirochètes s'éleva rapidement,

tandis que s'installait une anémie grave. L'animal mourut 3 semaines après l'inoculation et l'autopsie révéla des foyers congestifs du foie et du poumon sans autre lésion.

Un autre chien du groupe 6-2, plénectomisé depuis un mois fut inoculé avec 1 cc. de sang de lapin riche en parasites. Les spirochètes apparurent dans la circulation périphérique le troisième jour et restèrent présent 12 jours. La température ne dépassa jamais 40°. Puis tout rentra dans l'ordre et l'animal présenta à nouveau les apparences de santé. Il est curieux de noter combien les effets de la splénectomie sont différents chez le chien et chez le mouton.

En ce qui concerne l'état d'infection latente de la fièvre récurrente et la localisation des spirochètes à l'encéphale, signalons qu'il n'est pas douteux de voir que chez certains animaux l'infection ne se termine pas lorsque les parasites disparaissent du sang périphérique.

Chez le rat le cerveau reste infectant beaucoup plus longtemps que le sang. Dans un cas Delpy et Raphyi ont pu infecter le lapin avec l'encéphale d'un rat inoculé depuis 190 jours. Ces mêmes auteurs n'ont pas réussi au cours de ces expériences de 1937 à mettre en évidence la conservation du virus dans le cerveau du lapin, du cobaye, du chien ni du mouton, mais tenant compte que le pouvoir infectant d'un organe pauvre en virus est très faible et que par conséquent de multiples expériences sont nécessaires avant de pouvoir conclure.

Avant de clore ce chapitre signalons que de multiples expériences réalisées par plusieurs auteurs montrent que, en ce qui concerne les spirochètes, les épreuves d'immunité croisée sont sans aucune valeur pour la différenciation des espèces. C'est en effet un fait général chez les spirochètes de tendre à l'individualisation.

Si l'on cherchait à les classer en espèces par les réactions d'agglutination ou d'immunité croisée, on obtiendrait autant d'espèces que d'échantillons étudiés.

COMPLICATIONS

Les complications de la fièvre récurrente Iranienne sont apparemment très fréquentes; cependant une restriction s'impose. La maladie souvent méconnue n'est parfois diagnostiquée qu'à l'apparition des symptômes anormaux qui déterminent le clinicien à chercher l'origine étiologique. Devant les preuves biologiques indiscutables, certains ictères ou un certain nombre de manifestations oculaires, nerveuses ou cérébro-méningées ont pu être rapportées à leur véritable cause.

L'ictère lorsqu'il est très léger fait partie du cortège symptomatique de la maladie. Parfois il revêt l'allure d'un ictère franc et s'accompagne de signes très nets d'insuffisance hépatique; mais jamais on ne voit apparaître de formes plus graves et les seules hémorragies signalées dans les observations se sont bornées à de simples épistaxis.

PRONOSTIC

Le pronostic de la fièvre récurrente en Iran n'est amélioré que depuis la découverte des composés arsenicaux. On ne meurt plus de fièvre récurrente quand elle est soignée à temps. Tout en s'accordant à reconnaître aux fièvres récurrentes un certain caractère de gravité la plupart des auteurs semblent n'y voir qu'une maladie généralement bénigne. Il n'en est pas ainsi d'après les observations de Delpy et Raphyi qui nous ont montré que l'évolution peut être longue et grave dans certains cas. Par exemple un garçon de 18 ans a fait quatre accès en 17 jours et le cinquième, treize jours plus tard; 45 jours après le début de l'observation, le malade que l'on avait traité était en bonne santé apparente mais son sang était encore infectant à l'inoculation du lapin. Il est donc possible que ce garçon qui a été perdu de vue ait fait d'autres accès. Par contre une filette de 18 mois traitée par novarsénobenzol de 0,15 en lavements fut guérie et pendant plus d'un an aucune rechute ne fut constatée. Les cas d'avortement chez les femmes en gestation atteinte de fièvre recurrente, jusqu'à présent n'ayant pas été mentionnés nous nous réservons quand à son pronostic.

La guérison est donc de règle chez l'adulte au bout d'un délai de 3 à 8 semaines de convalescence. Pendant toute la durée de la maladie jusqu'à la fin de la convalescence aucune complication importante n'apparaît si ce n'est parfois une anémie prononcée ou certains troubles visuels qui, le plus souvent sont passagers.

DIAGNOSTIC

On a pu se rendre compte aisément qu'avec le seul examen clinique, même pratiqué avec toute la minutie voulue il est impossible d'affirmer le diagnostic de fièvre récurrente iranienne. Avant d'arriver à cette conclusion il faut nécessairement recourir au laboratoire pour établir dans une première étape qu'il s'agit bien d'une fièvre recurrente et préciser ensuite le genre du *Spirochète* causal.

Cependant l'allure particulière de la courbe thermique, la brusquerie du début avec élévation soudaine de la température, hépatomégalie et surtout la splénomégalie douloureuses rapidement croissantes à tel point que le médecin est frappé du changement de volume de la rate d'un jour à l'autre. Ce sont des symptômes d'une grande valeur. Enfin la crise avec la chute impressionnante de la température au-dessous de la normale et qui peut se maintenir ainsi quelques jours est assez spéciale à la fièvre récurrente iranienne.

Si à ce tableau clinique vient s'ajouter un trouble hépatique oculaire ou des manifestations nerveuses, l'hypothèse de fièvre récurrente évolue vers la certitude.

Parfois on est amené à discuter l'existence possible de certaines affections fébriles : les typhus exanthématiques principalement mais dans cette maladie qui s'accompagne d'un exanthème caractéristique les poussées thermiques sont rapprochées et irrégulières.

La crise qui se produit à la fin du premier septenaire, c'est-à-dire à un moment où l'affection est en pleine évolution dans le typhus exanthématique, est un signe de grosse valeur. La typhoïde et la méningite aiguë à leur début peuvent prêter à confusion mais l'erreur est vite reconnue après la mise en œuvre des ressources offertes par le laboratoire.

Mais, en général, le diagnostic s'oriente d'une façon différente, en Iran. Lorsque chez un malade on observe des accès fébriles séparés par des périodes d'apyrexie complète il est légitime de penser tout d'abord au paludisme. Si l'on se trouve en présence d'une rechute à un intervalle assez proche de l'accès, deux à trois jours, on comprend qu'il soit impossible en l'absence de toute donnée épidémiologique de penser à une forme tierce ou une forme quarte du paludisme. C'est d'ailleurs presque toujours ce diagnostic qui est posé au début; cependant on ne tarde pas à remarquer la longueur anormale des intervalles apyrétiques et l'inefficacité complète de la quinine.

Une fois l'évolution confirmée, l'irrégularité des rechutes, leur persistance pendant plusieurs jours quelque fois l'absence relative des sueurs et surtout de l'absence

de cette sensation de bien-être qui termine l'accès paludéen, jointe à la notion de l'inoculation possible par un *Ornithodoros* attirera l'attention sur la fièvre récurrente.

Mais on peut dire que, dans la plupart des cas, lorsque l'on veut faire un diagnostic précis et rapide, la clinique tout en gardant son importance est obligée de céder le pas au laboratoire.

Il s'agit ici d'un examen assez simple, assez facile et à la portée de tous les médecins pour qu'on y ait recours lorsque le premier accès de fièvre n'impose pas le diagnostic immédiat de paludisme.

En effet si, au cours d'un accès fébrile on a soin de prélever un peu de sang au malade et de l'examiner au microscope, la découverte de spirochète suffit pour affirmer l'existence d'une fièvre récurrente et de faire bénéficier le malade le plus tôt possible du traitement arsenical.

A notre avis la question n'est pas toute entière dans cet examen immédiat, elle comporte encore une étude intéressante qui a surtout sa raison d'être en Iran étant donné la coexistence des deux maladies qui nous préoccupent actuellement. Tout recurent peut-être un paludéen et présenter, au cours de sa convalescence des accès fébriles qui eux seront dus au paludisme. On ne saurait donc trop insister, après avoir reconnu microscopiquement la fièvre récurrente, sur la nécessité de faire un deuxième examen avec des colorations spéciales afin de vérifier si le malade a des protozoaires du paludisme.

Le diagnostic entre la fièvre recurrente et le paludisme lorsqu'il ne pourra pas être d'emblée établi par la clinique devra donc toujours comporter une recherche des spirochètes et une recherche des protozoaires.

Nous passerons sur cette dernière tandis que nous insisterons davantage avec Delpy et Raphyi sur la recherche des spirochètes. Ces auteurs dans les observations que nous avons mentionnées ci-dessus ont systématiquement recherché la présence des spirochètes dans le sang périphérique. Elle a été constatée dans tous les cas et dès le premier jour de l'accès et a duré pendant toute la période fébrile. La disparition des spirilles se fait au moment de la chute de température et quelque fois cette disparition précède d'une demi-journée la chute brusque de température.

Lors de la rechute, dans la majorité des cas les spirochètes font de nouveau leur apparition dans le sang périphérique mais il est des cas, assez rares, où l'on n'observe pas de spirochètes pendant la rechute. La quantité de spirochète lors du premier accès est variable.

On a pu observer des cas où elle a augmenté ou diminué jusqu'à la fin de l'accès, tandis que dans la rechute elle est devenue moindre. Nous pouvons ajouter ici ce qui a trait à la fixation du complément et à la cutiréaction. Ces deux procédés ne sont pas en effet entrés dans la pratique courante et ne donnent pas de résultats supérieurs à l'examen direct. Toutefois, on peut les employer

comme le fait remarquer Zlatogeroff qui leur a consacré une étude particulière lorsque l'on a pas la ressource de l'examen du sang lorsque l'on a affaire à la forme fruste. Cet auteur par exemple dans une épidémie de 600 cas de Pétrograd a vu sur 69 % des malades un ou deux accès et chez 18 % un seul. Il a donc cherché s'il obtiendrait de meilleurs résultats par la fixation du complément et la cutiréaction. Il a obtenu des résultats positifs dans 16 cas sur 18 pendant la période fébrile et dans 42 sur 50 pendant l'apyrexie. D'après lui, bien que la fixation du complément soit plus délicate à apprécier au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date de l'accès elle peut être encore positive après 6 ou 8 semaines et reste parfaitement spécifique.

Il en serait de même avec la cutiréaction qui s'est montrée négative pendant la période fébrile et positive 25 fois sur 26 pendant l'apyrexie. Mais là l'auteur n'a pas de données précises sur la persistance de cette cutiréaction.

Pour la fixation du complément il emploie comme antigène des extraits de rate de souris, infectée par inoculation intra-péritonéale (1 gr. de tissu pour 5 cc. d'eau ou d'alcool) il opère comme d'habitude pour la réaction de Vidal et Lesvard.

Pour la cutiréaction l'antigène est constitué par le sang du malade prélevé pendant l'accès et dilué dans le rapport de 2 pour 3 d'eau distillée.

On centrifuge après 3 jours de maintien à l'étude et on chauffe une demi-heure à 58°. On fait un témoin avec du sang humain préparé de la même façon.

Nous pouvons ajouter encore que le même auteur pour confirmer le diagnostic provoque l'apparition des spirochètes dans le sang par l'injection d'adrénaline (0,50 de solution au millième) ou par injection d'un cc de vaccin anti-typhoïdique.

A certain égard ce procédé se rapproche de celui qui a été proposé pour rappeler l'accès paludéen.

Malgré tout leur intérêt ces moyens, à notre avis, ne doivent être employés que dans les cas où le diagnostic clinique reste hésitant, ce qui est rare dans la forme typique ou dans ceux où les examens microscopiques sont restés négatifs.

Lorsqu'il s'agit réellement d'une fièvre récurrente à *Spirochaeta persica*, le parasite doit être recherché avec attention dans un grand nombre de champs microscopiques au voisinage des hématies en mouvement.

L'examen direct au microscope peut se faire soit sur frottis séché et coloré au violet de gentiane ou au Giemsa, soit seulement en déposant une goutte de sang entre lame et lamelle. On peut alors trouver les Spirochètes dans le premier cas, dans les espaces inter-globulaires, et dans le deuxième cas on peut les voir nager dans le plasma sanguin.

PROPHYLAXIE

Il est évident qu'étant donné l'efficacité du traitement par les arsenicaux la prophylaxie peut paraître passer au second plan; mais il ne faut pas oublier que si la fièvre récurrente en Iran ne se manifeste actuellement que par des cas sporadiques ou ne donne lieu qu'à des petites épidémies c'est parce que l'hygiène réalise automatiquement les conditions qui s'opposent à la propagation de la maladie.

Il est désormais bien établi, que la conservation des *Spirochaeta Persica* est si largement assurée dans la nature, qu'il paraît illusoire de chercher à les détruire.

Les Ornithodores sont trop nombreux, leurs repaires trop souvent inaccessibles et les réservoirs du virus trop variés pour qu'une lutte offensive puisse fournir des résultats sérieux et durables et d'ailleurs la bénignité relative de la maladie et sa faible propagation n'imposent pas des mesures sévères.

Il faut se contenter d'éviter tout ce qui peut favoriser le contact entre l'homme et les Acariens et surtout le couchage sur le sol fissuré, poussiéreux des cases ou sur

une simple natte. C'est presque toujours pour avoir commis cette faute d'hygiène qu'il y a infection.

Cependant nous savons que la prophylaxie de la fièvre récurrente à *Spirochaeta Persica*, bénéficie actuellement de toutes les mesures d'hygiène prises en Iran contre les maladies infectieuses et contagieuses.

Tout ce qui contribue au développement du bien-être de la population rompt, en même temps le contact entre l'homme et les ecto-parasites. C'est ainsi que *les constructions* nouvelles devront toujours être édifiées bien loin des terriers des petits mammifères et les orifices de ces terriers seront soigneusement aveuglés, lorsque l'on en aura découvert la présence dans le voisinage des vieilles habitations. Les boiseries détruites et les immondices toujours brûlés après balayage. Il y aura intérêt à battre le sol des cases et quand la chose sera possible il ne faudra pas hésiter à le bétonner complètement sans laisser d'interstices. Les sols fissurés seront arrosés de temps en temps car cette pratique contribue, d'une façon certaine à éloigner les Tiques qui ne s'adaptent pas aux terrains humides, et, pour plus de sécurité dans les endroits suspects on essaiera d'installer des couchettes dont les pieds seront isolés, baignant dans un récipient à demi rempli de pétrole. La moustiquaire sera bordée avec soin et ne devra avoir aucun contact avec les parois des locaux.

Au cours de leurs déplacements les voyageurs évi-

teront les hôtelleries malpropres et ne prolongeront pas leur stationnement dans des caravansérails et certains gîtes d'étapes. Les Tiques adultes, leurs larves, leurs nymphes et leurs œufs pouvant être transportés dans les bagages, il faudra donc désinfecter ces derniers.

Les baigneurs qui s'étendent sur les plages se méfieront d'une contamination toujours possible par les tiques qui abondent dans les milliers de terriers des dunes avoisinantes. Les campeurs choisiront avec soin l'emplacement de leurs tentes et la nuit prendront la sage habitude d'entretenir des feux de brousse; en effet les feux de brousse, les rayons solaires, contribuent à détruire ou tout au moins à chasser les tiques.

Les chasseurs ne relanceront le gibier jusque dans les terriers qu'après s'être munis de molletières ou de bottes. Mais surtout les ouvriers agricoles, les soldats en campagnes et d'une façon générale ceux que leurs obligations appellent à séjourner dans l'intérieur du pays devront toujours être sur leurs gardes, redoubler de prudence et ne pas s'exposer inutilement à la piqûre *Ornithodoros tholozani*.

Dans les laboratoires il convient de surveiller attentivement les élevages de tiques pour prévenir les fuites éventuelles; il faut redoubler de précautions au cours de prélèvement et se méfier, en particulier de la plus légère excoriation qui, en présence de sang virulent devient une porte d'entrée offerte à la fièvre récurrente.

A l'heure actuelle cette maladie n'étant pas encore répandue il serait utile que tous les cas de fièvre à rechute soient obligatoirement déclarés afin, tout d'abord de faire bénéficier le malade du traitement spécifique et de dépister, après isolement le foyer. Le malade doit être traité de suite et surveillé jusqu'à guérison complète. Toute enquête sur les lieux susceptibles de contagion serait de rigueur et la surveillance de la santé de l'entourage du malade doit être stricte. L'isolement avec traitement immédiat des malades est la mesure à la fois prophylactique et curative la plus efficace. Telle est la prophylaxie dans un pays où l'application de l'hygiène ne peut pas être généralisée et paraîtrait alléatoire dans certains milieux; peut donner de bons résultats au point de vue général, contre l'extension de la maladie.

TRAITEMENT

Comme toute maladie à spirochètes, la fièvre récurrente en Iran est justiciable de l'emploi systématique des composés arsenicaux. On peut considérer les arsenicaux comme le traitement de choix de cette maladie. Ce traitement est d'ailleurs inspiré de celui de la récurrente mondiale, qui a fait largement ses preuves et ne laisse aucun doute sur son efficacité.

Depuis que la fièvre récurrente est connue et que l'on a appris à la diagnostiquer, jusqu'à l'ère de l'emploi thérapeutique des arsenicaux organiques, on s'est contenté de faire le traitement symptomatique, tendant à faire tomber la fièvre et à calmer les phénomènes douloureux.

Pendant longtemps on eu recours à la quinine, à l'antypirine au pyramidon.

Dans son *Traité des Fièvres des pays chauds*, Corre mentionne l'emploi de l'acide azotique, de l'acide sulfurique, de l'acide phénique au 20°, du salicylate de soude au 10°, du permanganate de potasse au 100°.

Tous ces médicaments étaient injectés soit sous la peau, soit dans la veine à dose thérapeutique. Aucun d'eux n'a paru influencer le processus fébrile; la fièvre une fois

déclarée suivait son cours habituel en dépit des médicaments que l'on cherchait à lui opposer.

Pendant la période fébrile Hartig s'est loué de l'usage interne d'un mélange de l'acide chlorydrique et de l'acide azotique en solution étendue. En 1894 Gabritchewski découvrit le sérum antispirillaire qui fut appliqué en pratique par Leowental en 1898, et les résultats thérapeutiques furent meilleurs. Lavéran préconisa le bleu de méthylène.

L'état asthénique laissé par la fièvre récurrente donna lieu à l'essai de tous les arsenicaux chimiques : l'arrhéнал, la liqueur de Fowler, l'orpiment, l'arsacétine, l'asenophényl, le cacodilate de soude. L'expérience a prouvé le peu d'efficacité de tous ces médicaments. Par contre les arsenicaux organiques dérivés des noyaux benzéniques zenzéniques tels que l'arsénobenzol et le Novarsénobenzol étant de puissants spirochéticides, on devait logiquement s'adresser à eux pour arriver à guérir la fièvre récurrente. De là est venue toute une série de recherches qui ont abouti à la démonstration de la supériorité de ces corps, et malgré les quelques dangers de leur emploi ils restent les plus utiles dans le traitement de toutes les formes de la fièvre récurrente.

C'est pourquoi nous allons les passer rapidement en revue en indiquant les essais fait avec chacun d'eux et les résultats obtenus. Remarquons tout d'abord que la

thérapeutique de la fièvre récurrente a fait des progrès rapides dans l'espace de quelques années.

Le salvarsan permit d'obtenir la « thérapia stérilisant » dans la plupart des cas, ce qui est le but poursuivi dans toutes les maladies infectueuses.

Le néosalvarson ou 914 a réalisé un nouveau progrès en diminuant la réaction violente habituellement observée avec le 606 et en facilitant la technique opératoire. Nous voulons être bref sur cette question son emploi étant à l'heure actuelle universellement connu. Nous ne parlerons seulement que de quelques résultats obtenus expérimentalement soit chez la souris soit chez l'homme.

Dès la découverte de l'arsénobenzol par Herlich et Hata, des expériences furent faites dans le traitement de la fièvre récurrente, nous citerons entre autre celles de Yakimoff en 1910, sur la souris. Au moment de l'accès le 606 injecté dans les muscles de la souris, fit disparaître les spirilles du sang et procura la guérison sans rechute.

Iversen à Saint-Pétersbourg expérimenta alors sur l'homme à la dose de 0,40 soit dans les muscles soit dans la veine pendant le premier accès. Entre la cinquième et la quatorzième heure après l'injection la température tomba et les spirilles disparurent du sang. Il trouva que 92 % de ses malades traités restaient indemnes de rechute les 8 autres nécessitèrent une deuxième injection de 606. D'autre part il observa que d'injecter dans l'in-

tervalle des accès l'arsenibenzol empêche les accès ultérieurs.

A Madagascar Lamoureux a dû pratiquer dans un grand nombre de cas une deuxième injection.

Rhodain, Pons et Van Den Vranden, de la Mission Scientifique du Katanga, eurent l'occasion d'essayer le salvarsan d'Erlich dans 6 cas de fièvre récurrente. Ils firent une injection intra-veineuse ou intra-musculaire à la dose de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 de 606 par kilogramme de poids du malade, au moment de l'accès. Dans les 8 à 16 heures qui suivirent la fièvre tomba et les autres symptômes du typhus récurrent s'amendèrent. Aucun de ces malades ne présenta de rechutes. Ces auteurs croyaient pouvoir conclure qu'à la dose de 0 gr. 01 par kilogramme de poids les spirilles disparaissent du sang, de 4 à 6 heures au plus tard, avec des doses faibles, 0 gr. 005 par kilogramme de poids il y a fatalement des rechutes. Ils n'affirmaient pas comme Iwersen, que le salvarsan injecté lors d'une rechute ou pendant l'apyrexie préviendrait les accès ultérieurs. Ils émirent l'hypothèse que les spirochètes pouvaient se localiser dans le liquide céphalo-rachidien et échapper ainsi à l'action du 606.

En effet chez un musulman atteint de fièvre récurrente et qui présentait des phénomènes méningés, Soulier trouva des spirochètes dans le dépôt du liquide céphalo-rachidien. La présence des lymphocytes et des grands mononucléaires dans le liquide céphalo-rachidien faisait

émettre l'idée que les méninges étaient également atteintes par les spirochètes. Thiroux et Dufougère, pensent que les parasites du liquide céphalo-rachidien sont à l'abri de l'action brutale des substances immunisantes qui circulent dans le sang et que ceux-ci peuvent réapparaître dans la circulation après avoir acquis des propriétés nouvelles c'est-à-dire la résistance contre les anti-corps spirillicides.

Dans les colonies françaises Conseil, est le premier à avoir préconisé le 606 d'Erlich dans le traitement de la fièvre récurrente. Dans les archives de l'Institut Pasteur de Tunis il relate que sur 12 malades traités par ce médicament il y eut sur ces 12 guérisons une seule rechute. Une heure après l'injection il observa une réaction thermique légère; 6 heures après la température tombait même au-dessous de la normale.

Le Néosalvarsan vint simplifier la technique opératoire du mode d'administration de l'Arsénobenzol. Dès qu'il fit son apparition, Conseil l'employa dans 11 cas à des doses variant de 0 gr. 007 à 0 gr. 021 par kg. de poids du malade. Il n'observa aucun accident la guérison fut rapide et définitive. La réaction consécutive à l'injection est moins violente qu'avec le 606. La baisse de la température est d'autant plus précoce qu'on se trouve à un moment plus rapproché de la crise naturelle. La chute de la fièvre est rapide avec le 914 alors qu'elle est lente et progressive avec le 606. La convalescence est aussi rapide.

En Iran Delpy et Raphyi signalent la guérison de nombreux cas de fièvre récurrente à *Spirochaeta persica* traitée par le novarsénobenzol.

Dans les Annales de Parasitologie à Paris en 1939, ces mêmes auteurs tout en préconisant la valeur thérapeutique indiscutable du novarsénobenzol sur la fièvre récurrente iranienne, constatent néanmoins que son action sur la température, sur la disparition des spirilles, paraissait inconstante. D'autre part elle n'empêchait pas toujours la rechute.

Cependant, à notre avis, il semble bien qu'à dose suffisantes jusqu'à 0 gr. 60 chez l'adulte, administré dès les premières heures de l'accès, le novarsénobenzol peut juguler toute rechute et aboutir à la guérison.

Gabritchowski a démontré depuis longtemps que le sérum des malades au moment de leur crise, possédait des propriétés qui, en modifiant la vitalité des spirochètes facilitaient la phagocytose. L'action du 914 serait donc comparable à la défense naturelle.

Le traitement de la fièvre récurrente par les arsénobenzols est donc reconnu d'une efficacité certaine.

Quelle est la dose à employer ? Et le mode d'administration ?

Portocalis conseille d'administrer une dose de 0 gr. 30 de néosalvarsan au cours du premier accès, suivie d'une nouvelle injection semblable au quatrième ou cinquième jour de l'apyrexie. Mouzels en Indochine em-

ploie également 0 gr. 30; sur 23 cas traités il a eu cinq rechutes, sans spirochètes dans le sang, et un décès.

D'autre part dans la fièvre récurrente du Tonkin, Paucot a injecté des doses fortes de Salvarsan (0 gr. 50 à 0 gr. 60) et dans quelques cas il a constaté des accidents hémorragiques mortels.

Au Cameroun le Docteur Jamot a administré impunément la dose de 0 gr. 60 par la voie veineuse en une seule fois sur un millier de cas. Il n'a jamais observé de complications.

Ardin-Delteïl et ses collaborateurs recommandent d'employer d'emblée une dose massive de médicaments car, à faible dose, même répétés les spirochètes s'accoutument et deviennent capables de résister ultérieurement à la dose massive.

Il y a intérêt à employer le novarsénobenzol le plus près possible du début de l'accès, à la phase pré-critique ainsi que le conseillent, Foley, Vialatte, Joyeux et Blanchard, afin de limiter les rechutes.

Il doit être administré de façon régulière et non pas de façon intermittente, dans la suite les parasites sont susceptibles de devenir plus résistants. On commence généralement par une première injection intra-veineuse de 0 gr. 30 suivie d'une deuxième de 0 gr. 45 au bout de 24 heures, puis d'une troisième de 0 gr. 60 deux jours après, qui le cas échéant, pourra être répétée, à condition de surveiller les réactions hépatiques. Au déclin des accès

il sera prudent de recourir à des doses moins élevées afin d'éviter les accidents.

En pratiquant les injections intra-veineuse on se rappellera que le sang du malade est virulent; il faudra donc éviter de se souiller les doigts avec ce liquide au cours de l'opération. A la suite de l'injection on peut observer une crise de courte durée, avec élévation thermique et excitation, puis la fièvre est coupée et les spirochètes disparaissent du sang.

On préconise également le sulfarsénol qui donne des résultats comparables, quoique un peu inférieurs à ceux du novarsénobenzol.

La dose injectée est généralement de 0 gr. 24 sous la peau ce qui correspond à environ 0 gr. 40 de novarsénobenzol.

Le sulfarsénol a l'avantage de ne provoquer aucune réaction générale. On peut donc le recommander en certaines circonstances notamment quand le médecin n'a pas le temps de pratiquer des injections intra-veineuses.

Jamot a essayé également avec succès le stovarsol à la dose unique de 1 gr. 50 chez l'adulte soit 6 comprimés de 0,25. Cette dose doit être administrée en une seule fois de préférence à jeun le matin.

Aux enfants on donnera du Stovarsol suivant l'âge. Une dose correspondant approximativement à 0 gr. 08 par année d'âge dissoute dans un peu d'eau, aux adultes on recommandera d'avaler les comprimés sans les cro-

quer et de boire immédiatement après un demi-verre d'eau.

J. Todd, aurait traité des malades avec succès par des injections intra-musculaires d'un tartro bismuthate de sodium et de potassium aux doses de 0,20 du produit dissous dans 2 cc. d'eau distillée et répétées après un intervalle de 2 jours.

Les sels d'or ont également été préconisés : en particulier l'emploi du Solgan B aurait d'heureux effets, soit seul, soit associé aux arsénobenzènes.

CONCLUSIONS

I. — L'affection décrite en 1912, par Djounkowski, sous le nom de fièvre récurrente persane a été identifiée par la suite en Iran en 1937 par Delpy et Raphyi. Il est en tous cas nécessaire de ne plus considérer la fièvre récurrente à *Spirochaeta Persica* comme une affection exceptionnelle localisée en Iran et à certains foyers, et contre laquelle les gens du pays seraient plus ou moins immunisés.

II. — L'agent de cette maladie est un Spirochète : *Spirochaeta Persica*, qu'il est facile d'observer dans le sang périphérique et dont l'inoculation faite à divers animaux donne des résultats variables selon les espèces. Chez le cobaye en particulier, elle est constamment positive et détermine une récurrente fébrile caractéristique.

Ces spirochètes qui ont une longueur de 24 microns et une largeur de 0 micron 25 sont donc plus longs et plus

minces que le spirochète européen et américain de la fièvre récurrente.

III. — La Spirochètose iranienne est transmise par la piqûre d'un Acarien du genre *Ornithodoros tholosani*.

IV. — En général on peut dire que la fièvre récurrente iranienne a une évolution plus bénigne que la fièvre récurrente européenne, bien que sa durée puisse s'étendre à deux ou à trois mois. Elle évolue suivant les tendances générales des spirochaetoses, se manifestant souvent par l'ictère, des hémorragies et de l'anémie.

V. — La coïncidence avec un accès paludéen peut donner lieu à des formes graves.

VI. — La maladie est caractérisée cliniquement par le nombre souvent élevé des récurrences, par son pronostic bénin et par l'apparition fréquente de complications oculaires, nerveuses et méningées, et surtout par la longueur de son évolution. Son diagnostic repose essentiellement sur la découverte microscopique des Spirochètes dans le sang du malade et sur le résultat positif de l'inoculation de ce sang au cobaye. Ces deux constatations parasitologiques permettent de la distinguer des autres récurrentes et aussi d'autres affections à accès fébriles.

VII. — La prophylaxie réside uniquement dans la protection de l'homme contre les piqûres de Tiques.

Dans l'état actuel il semble difficile de prendre des mesures efficaces qui pourraient assurer la destruction de ces agents vecteurs. Toutefois on peut espérer que le développement de l'Assistance Médicale en Iran pourra y suppléer dans un bref avenir.

VIII. — Le traitement généralement employé consiste dans l'administration des arsenicaux.

Vu
Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu
Le Président de la Thèse :
BRUMPT

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER, THEODOR et SCHIEBER. — Observations on tick-transmitted spirochaetosis in Palestine. (*Ann. Trop. med. and parasit.* XXXI 1937, page 25).
- ADLER et ASCHBEL RIWKAH. — Observations on *Sp. Sogdianum* in laboratory animals. (*Ann. Trop. med. and parasit.* XXXI, 1937).
- ANDREW BALFOUR, C.M.G., M.D.B.-Sc. D.P.H., F.R.C. P.E. — Fièvre récurrente ou « Tick-Fever ».
- ARAVANTINOS. — Le rôle de la rate dans la fièvre récurrente. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1919, page 425).
- ARDIN-DELTEIL, NÈGRE et RAYNAUX. — Traitement du typhus rec. par le 606. (*Presse médicale*, 9 décembre 1911).
- BLANCHARD (M.). — Précis d'épidémiologie, Médecine préventive et Hygiène Coloniale.
- BLANCHARD. — Les Spirochétoses dans les problèmes d'Hygiène Coloniale (*Marseille Médical*, n° 15, 1931).
- BLANCHAROF et TOULLEC. — Les grands syndromes en pathologie exotique.

- BRUMPT (E.). — Etude historique concernant l'étiologie de la fièvre récurrente sporadique de l'Asie Centrale. Jubilé du Professeur Pavlovski 1935. (Ce travail comporte la bibliographie jusqu'en 1935).
- Précis de Parasitologie. (5^e Edition, Paris Masson 1936, 1^{er} volume, page 131).
- Plusieurs notes dans les annales de Parasitologie XIV, 1936.
- Hémopéritoine chez des Cobayes infectés par le Spirochète de la fièvre récurrente du Turkestan. (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, T. XXVII, 1934).
- CONSEIL et BIENASSIS. — Traitement de la fièvre récurrente par 914. (*Bull. Soc. Path. Exotique* 1932, page 476).
- DELPY et RAPHYL. — Sur la fièvre récurrente Sporadique en Iran. Contribution à l'Etude Expérimentale de *Spirochaeta Persica*. Dschunkowski 1913. (*Annales de Parasitologie humaine et comparée*. Tome XVII 1939).
- DETIS (G.). — Contribution à l'étude de la fièvre récurrente. Recherches hématologiques. (*Thèse de la Faculté de Médecine de Lyon*, 1910-1911).
- DSCHUNKOWSK (E.). — Das Rückfallfieber in Persien Relapsing Fever in Persia). (*Dent. Med. Wochenschr.* 1913. Feb. 27, Volume 39, n° 9-419-420, also (in Russian) in *Med. Obozr.* Moscow 1912, Volume 77, page 995-1005. With 3 plates and 1 table).

- DJAMCHIDI-DJAHANSOUZI (A.-M.). — Les Pélerinages de l'Islam Schiite. (*Thèse* 1930, N° 310, Paris).
- HAROLD (S.-H.-H.). — Tick Fever in East Persia (correspondance). (*Jl. Roy Army Med. Corps* 1922 May Vol. 38, N° 5, page 398-400).
- HATT (P.). — Observation sur l'évolution des spirochètes des fièvres récurrentes chez les ornithodores. (*Arc. Inst. Pasteur Tunis*, XVIII, 1929, p. 258-327).
- HOELTZER (R.) et ARISTOWSKI (W.). — Ein neuer Nährboden zur Kultivierung der Spirochate obermeieri. (*Centralbl. f. Bact. I, Orig.* XCIV 1924, page 448).
- KRITSCHESK((Y.-L.), DVOLAITSKAÄA-BARISCHEWA K.-M.). — Ornithodorus Papillipes als Ueberträger von Spiro chäten des Rückfall fie bers unter experimentallen Bedingungen. (*Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.* CXXXI, page 421-432, 1931).
- LE DANTEC. — Précis de Pathologie exotique. (Doin Editeur.)
- LASNET. — (*Bulletin de l'Académie de Médecine* 1930, page 112.) Communication sur la marche de la fièvre récurrente en Afrique Centrale.
- LEVADITI (C.) et ANDERSON (T.-E.). — L'Etat du virus de la fièvre récurrente (*Spirochaeta duttoni*) dans l'encéphale de la souris (*C. R. Soc. Biol. C.* 1929, page 1.121).
- LEVADITI (C.), ANDERSON (T.), SELBIE (F.-R.) et SCHOEN (R.). — Présence du Spirille de la fièvre récur-

rente (Sp. Duttoni) dans le cerveau des animaux immuns. (*Bulletin Académie de Médecine*, CII, pp. 705-710).

LIÉGEOIS, PAGÈS, DUGUET et POUHIN. — Des complications méningées et oculaires de la fièvre récurrente. (*Presse Médicale*, 6 avril 1938).

MARCHOUX (E.) et CHORINE (V.). — Cycle évolutif des Spirochètes. (*C. R. Soc. Biol.* t. 113, n° 2-1933, page 1417-1419).

MARZINOWSKI. — Fièvre récurrente à tique de l'Asie Centrale. Ueber die Entwicklung der *Spirochaeta reccurentis* Trop. in Organismus des Menschen XXVI, 1924, *Arch. F. Schiffs-u.*

NICOLLE (Ch.), BLAIZOT (L.) et CONSEIL (E.). — Du rôle négatif des poux dans la transmission expérimentale de la fièvre des tiques. (*Bull. Soc. Path. Exot.* XI, 1913, page 106-107).

NICOLLE (Ch.). — L'évolution des spirochètes et le mécanisme de la crise dans les Spirochètoses. (*Arch. Inst. Past. de Tunis*, 1927, n° 2, p. 207-217).

NICOLLE (Ch.) et ANDERSON. — Sur l'origine des fièvres récurrentes humaines. (*Bull. de l'Inst. Past. de Paris*, 1927, n° 15).

— De certaines règles à suivre dans l'expérimentation sur les Spirochètoses sanguines. (*Arch. Instit. Past.*, 1927, n° 4, p. 333-346).

— Un nouveau Spirochète récurrent pathogène pour le cobaye, *Spirochaeta Sogdianum*, transmis par *Ornithodoros papillip*. (*C. R. Acad. Science*, 23

octobre 1928, p. 746-748.) (*Archiv. Inst. Pasteur de Tunis*, 1928, n° 4, p. 295-309).

- Spirochétose expérimentale inapparente de l'âne et du mouton inoculés par voie intra-cérébrale. (*Arc. Instit. Pasteur*, 1928, n° 4, p. 338).

NICOLLE (Ch.), ANDERSON, et COLAS BELCOUR (J.). — Recherches expérimentales sur les conditions de la transmission des Spirochètes récurrents par les Ornithodores. (*Mémoire d'ensemble Arc. Inst. Pasteur de Tunis*, 1930, n° 2, p. 133-227).

- Rapport sur les fièvres récurrentes transmises par les tiques. (*Archive Inst. Pasteur de Tunis*, 1930, n° 4; *Bruxelles Médical*, 17 août 1930).

NICOLLE (Pierre). — Etude chimiothérapique de la Spirochétose chez la souris. (*Arch. Institut Pasteur de Tunis*, 1928).

PAWLOWSKI (E.-M.) et STEIN (A.-K.). — Ueber die Ursachen der Wirkung der Lause der Gattung *Pediculus* auf die Integument des Menschen. (*Revue Russe d'Entomol.* XIX, 1925).

PROTICALIS. — Le traitement de la fièvre récurrente. (*C. R. Soc. Biol.* 1918).

SAMSONOW (P.-S.). — Persian Relaps Fever in Central Asia. *Jl. Med. de l'Asie Centrale*. Tachkent 1926. Vol. 5, n° 5. *Englisch Summary*, p. 328 (*In Russian*, p. 249-264, With 9 text. figs. 15 refs).

SAMSONOW (P.-F.), CAMCONOB (F.-F.). — Persian Relapsing Fever in Central Asia E. (*In Russian-Turkestansk. Med. Jl. iv.* N° 5, p. 249-264-8 charts, 15 refs (Taschkent) 1926).

SERGEANT (E.-D.) et FOLEY (H.). — Des périodes de latence du spirille chez le malade atteint des fièvre récurrente.

SERGEANT (E.-M.). — Traité de Médecine Infect. Parasitaire. (C. R. Acad. Science CLVIII, 1914, page 1926).

SERGEANT (Ed.) et GILLOT. — Traitement de la spirillose Nord Africaine par le 606. (Bull. Coc. Path. Exotique, 1911, page 438).

SEEGOBIN (J.). — Traitement de la fièvre récurrente par la voie buccale. (Thèse Paris 1926.)

JOYEUX (Ch.) et SICE (A.). — Précis de Médecine Coloniale, 2^e Edition. *Fièvre récurrente*, page 889).

SEZARY et POMARÉT. — Action spirillicide des composés arsenicaux, 914 et 190 administrés par voie buccale. (Bulletin Soc. Med. des Hôpitaux de Paris, 1923, page 595).

TANON. — Précis d'hygiène et assistance médicale aux colonies, 21 janvier 1923. (Bull. de l'Institut Colonial français).

— Article sur la contagion par les porteurs de germes. (Revue : *La Médecine*, Juillet 1925 Paris).

YAKIMOFF, SEHOKLOS, KOSELKINE. — Tendance aux hémorragies dans la spirochétose des poulx au Turkestan Russe. (Bull. Soc. Path. Exo. 1916).

YOVANOWITCH-STOVARSOLO. — Thèse Paris 1924.

ZLATOGOROFF. — Sur le diagnostic de la fièvre récurrente.
(*Deutsche Medizin Wochenschr*, 1923. Diagnostic
par la fixation du complément et la cuti-réac-
tion, analysi (In *Bulletin Office Internationale
d'hygiène publique*, Tome XVI, n° 4 avril 1924). .

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	13
Introduction	15
Historique	20
Le Spirochète	24
Les hôtes intermédiaires	29
Les réservoirs de virus	37
Incubation	42
Etude clinique	44
Symptomatologie	47
Inoculation à l'homme et aux animaux	55
Complications	63
Pronostic	64
Diagnostic	66
Prophylaxie	72
Traitement	76
Conclusions	85
Bibliographie	88

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e
